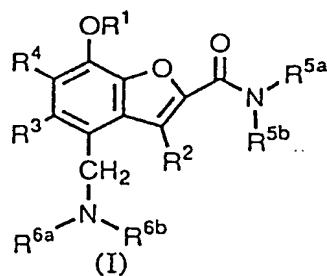




(51) 国際特許分類 C07D 307/84, 405/12, A61K 31/34, 31/535, 31/445, 31/40, 31/495, 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO98/22452 (43) 国際公開日 1998年5月28日(28.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04212 (22) 国際出願日 1997年11月19日(19.11.97) (30) 優先権データ 特願平8/307783 1996年11月19日(19.11.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 大島悦男(OHSHIMA, Etsuo)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町本宿234-16 Shizuoka, (JP) 松崎 徹(MATSUZAKI, Tohru)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP) 飯田恭一郎(IIDA, Kyoichiro)[JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP) 市村通朗(ICHIMURA, Michio)[JP/JP] 〒411 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Shizuoka, (JP)		(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVES (54) 発明の名称 ベンゾフラン誘導体 (57) Abstract Benzofuran derivatives represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof wherein R ¹ is hydrogen or substituted or unsubstituted lower alkyl; R ² , R ³ and R ⁴ are each independently hydrogen or the like; R ^{5a} is hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, cycloalkyl, polycycloalkyl, substituted or unsubstituted aryl or the like, and R ^{5b} is substituted or unsubstituted lower alkyl, cycloalkyl, polycycloalkyl or the like, or alternatively R ^{5a} and R ^{5b} may be united to form a substituted or unsubstituted nitrogenous heterocyclic group; and R ^{6a} and R ^{6b} are each independently hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or substituted or unsubstituted aralkyl, or alternatively R ^{6a} and R ^{6b} may be united to form a substituted or unsubstituted nitrogenous heterocyclic group. <div data-bbox="727 1163 1104 1444"></div> <div data-bbox="1318 1318 1377 1352">(I)</div>		

(57) 要約

本発明は、式 (I)



(式中、 R^1 は、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素等を表わし、 R^{5a} は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表わし、 R^{5b} は、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル等を表わすか、 R^{5a} と R^{5b} が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わし、 R^{6a} および R^{6b} は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表わすか、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす。) で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LUV	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ		マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GU	グアム	ML	マリ	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ベトナム
CF	中央アフリカ共和国	IN	インド	NE	ネパール	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CN	中国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CY	キプロス	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LR	リベリア	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LS	レソト	SI	スロベニア		
EE	エストニア			SK	スロバキア		
				SL	シエラレオネ		

明細書

ベンゾフラン誘導体

技 術 分 野

本発明は、ホスホジエステラーゼ（PDE）IV 阻害作用を有し、細胞内の cAMP 濃度を上昇させることにより、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、鬱病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳血管障害等に起因する虚血再還流にともなう臓器障害、インシュリン抵抗性による糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用なベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背 景 技 術

従来、多くのホルモンや神経伝達物質が、細胞内の二次メッセンジャーであるアデノシン 3',5'-サイクリックモノホスフェート（cAMP）またはグアノシン 3',5'-サイクリックモノホスフェート（cGMP）の濃度を上昇させることによりその作用を発現することが知られている。cAMP および cGMP の細胞内濃度は、その生成と分解により制御されており、これらの分解は、PDE によって行われる。従って、PDE を阻害することは、これら細胞内二次メッセンジャーの濃度の上昇をきたすことになる。PDE には現在までに 7 種のアイソザイムが存在することが明らかにされており、アイソザイム選択的な PDE 阻害剤は、そのアイソザイムの生理的意義および生体内の分布に基づく薬理的効果を発揮するものと期待される [TiPS, 11, 150 (1990) または TiPS, 12, 19 (1991)]。

炎症性白血球細胞の細胞内 cAMP を上昇させると、それらの活性化を抑制できることが知られている。白血球細胞の活性化は、腫瘍壊死因子（TNF）をはじめとした炎症性サイトカインの分泌、細胞間粘着分子（ICAM）等の細胞接着分子の発現とそれに引き続く細胞浸潤を招く [J. Mol. Cell. Cardiol., 12(Suppl. I), S61 (1989)]。

気管平滑筋細胞内の cAMP 濃度を上昇させると、その収縮を抑制できること

が知られている[T. J. Torphy in *Directions for New Anti-Asthma Drugs*, eds S. R. O'Donnell and C. G. A. Persson, 37, Birkhauser-Verlag (1988)]。気管平滑筋の収縮は、気管支喘息の主たる病態である。心筋虚血等の虚血再還流臓器障害では、病変部に好中球等の炎症性白血球細胞の浸潤が認められる。またこれら炎症性細胞や気管平滑筋細胞では、主としてIV型のPDE (PDE IV) がcAMPの分解に関与することが明らかになっている。従って、PDE IV選択的な阻害剤は、炎症性疾患、気道閉塞性疾患または虚血性疾患に対し治療または予防効果を有することが期待できる。

また、PDE IV阻害剤が、cAMP上昇を伴うことにより、TNF α 、インターロイキン(IL)-8等の炎症性サイトカインの分泌を抑制することから、さらにこれらサイトカインにより伝播される炎症反応の進展遷延化を防止しうることが期待される。例えば、TNF α は、筋肉および脂肪細胞のインシュリン受容体の磷酸化機構を低下させ、インシュリン抵抗性糖尿病の一因となることが報告されている[J. Clin. Invest., 94, 1543-1549 (1994)]。同様に、TNF α が、リウマチ、多発性硬化症、クローン病等の自己免疫疾患の発症進展に関与しており、それらの疾患にPDE IV阻害剤が有効である可能性が示唆されている[Nature Medicine, 1, 211-214;244-248 (1995)]。

また、ベンゾフラン構造を有し、かつPDE IV阻害活性を有する化合物が報告されている[Bioorganic Med. Chem. Lett., 14, 1855-1860 (1994)、EP 0 6 8 5 4 7 4、EP 0 6 8 5 4 7 5、EP 0 6 8 5 4 7 9、EP 0 7 3 1 0 9 9、WO 9 6 / 0 3 3 9 9、WO 9 6 / 3 6 6 2 6、WO 9 6 / 3 6 6 2 5およびWO 9 7 / 2 0 8 3 3]。

従来より、ベンゾフラン誘導体は、産業上有用であり、生産原料中間体、発光素子、農薬、駆虫薬、医薬等としての特許が開示されている。

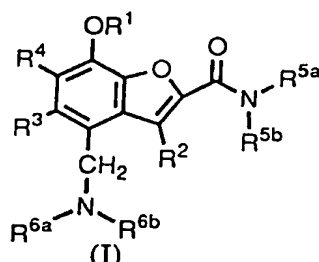
EP 0 3 0 7 1 7 2およびUS 4 9 1 0 1 9 3には、セロトニン(5HT)₃受容体拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。

Chim. Therap., 87-97 (1966) (ケミカルアブストラクト、64巻、17518b、1966

年) には、いくつかの 4 位に置換基を有する 7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド誘導体が開示されている。

発明の開示

本発明は、式 (I)



(式中、 R^1 は、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わし、 R^{5a} は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表わし、 R^{5b} は、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表わすか、 R^{5a} と R^{5b} が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わし、 R^{6a} および R^{6b} は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表わすか、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす。) で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) とする。他の式番号の化合物

についても同様である。

式(I)の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルコシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルの低級アルキル部分は、直鎖または分枝状の炭素数1~8の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等を包含する。シクロアルキルおよびシクロアルキルカルボニルのシクロアルキル部分は、炭素数3~10の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等を包含する。ポリシクロアルキルは、炭素数4~12の、例えばビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[4.3.2]ウンデシル、アダマンチル、ノルアダマンチル等を包含する。アリアルは、フェニル、ナフチル等を、アラルキルは、炭素数7~15の、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等を包含する。芳香族複素環基およびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル等を包含する。Nを含んで形成される複素環基は、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等を包含する。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1~2の、例えばシクロアルキルが包含され、シクロアルキルは、前記と同意義を表わす。

置換アリアル、置換アラルキルおよび置換芳香族複素環基、置換ヘテロアリー

ルアルキル、置換低級アルカノイルおよび置換シクロアルキルカルボニルにおける置換基としては、同一または異なって置換数 1～3 の、例えばアリール、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、トリフルオロメチル、アミノ、モノまたはジ低級アルキル置換アミノ、シアノ、ニトロ、ハロゲン等が包含される。ここで、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルもしくはモノまたはジ低級アルキル置換アミノの低級アルキル部分、アリールおよびハロゲンは、それぞれ前記と同意義を表わす。

Nを含んで形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数 1～3 の、例えば低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、芳香族複素環基等が包含される。ここで、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルもしくは低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分、シクロアルキル、アリール、アラルキルおよび芳香族複素環基は、それぞれ前記と同意義を表わす。また、置換アリールおよび置換アラルキルの置換基は、それぞれ前記と同意義を表わす。

置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって置換数 1～3 の、例えばハロゲンが包含され、ハロゲンは、前記と同意義を表わす。

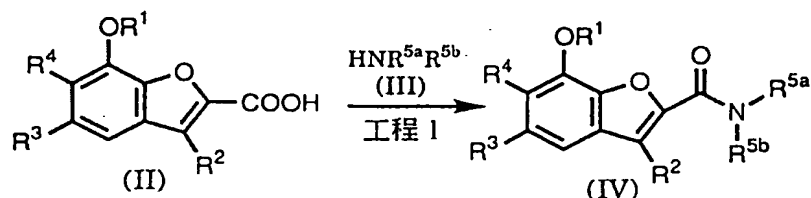
化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、しゅう酸塩、メタスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。金属塩としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としては、アンモ

ニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、グルタミン酸、リジン、アスパラギン酸等の付加塩があげられる。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

化合物（I）は、以下に示す製法により製造することができる。

工程 1



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} および R^{5b} はそれぞれ前記と同意義を表わす）

原料化合物（II）は、公知の方法[J. Med. Chem., 30, 62-67 (1987)] に準じて得ることができる。

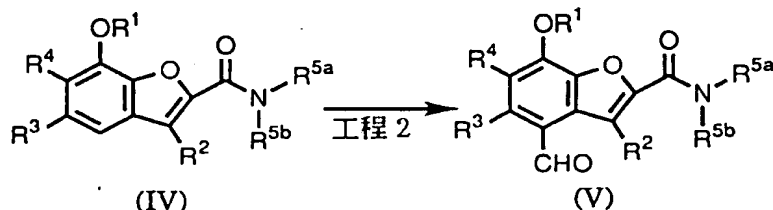
化合物（IV）は、原料化合物（II）とアミン（III）の脱水縮合反応により得ることができる。この脱水縮合反応には、多くの方法が知られ（第4版実験化学講座、丸善1990年、第22巻、138頁参照）、応用が可能である。例えば、化合物（II）を不活性溶媒中または無溶媒で、1当量から大過剰の塩化チオニル、塩化オキサリルまたは五塩化リンを用いて、必要なら触媒量から過剰の塩基の存在下、 -50°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分～10時間処理することにより、対応する酸クロリドに導いたのち、不活性溶媒中で1当量から大過剰の化合物（III）と、必要なら1当量から過剰の塩基の存在下、 -50°C ～用いた溶媒の沸点間の温度で5分～10時間反応させることにより、得ることができる。また、上記で、塩化チオニル等の代わりに、クロロギ酸エチル等を用いれば、酸クロリドの代わりに混合酸無水物が得られる。この化合物（II）の対応する混合酸無水物も酸クロリドと同様にして、アミン（III）と処理し、化合物（IV）に導くことが可能である。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、

カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジアザビスシクロウンデセン (DBU)、ジアザビスシクロノネン (DBN) 等が例示される。

不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が例示される。

工程 2



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} および R^{5b} はそれぞれ前記と同意義を表す)

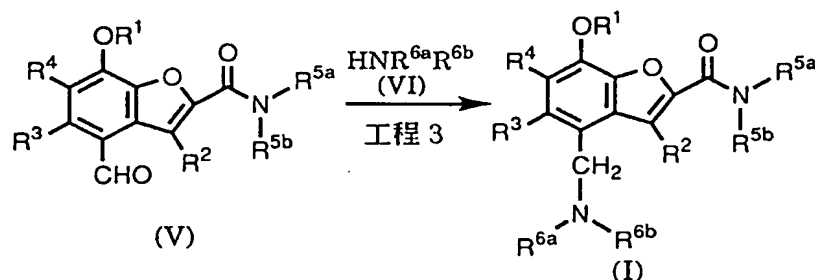
化合物 (IV) をホルミル化することにより、化合物 (V) が製造できる。芳香族化合物のホルミル化には多くの方法が知られ (第4版実験化学講座、丸善 1990 年、第 21 巻、106 頁参照)、応用が可能である。例えば、化合物 (IV) を不活性溶媒中、より好ましくはジクロロメタンのようなハロゲン系溶媒中で、1 当量から大過剰のジクロロメチルメチルエーテルと、1 当量から過剰の酸、より好ましくは四塩化チタンの存在下、 -50°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で 5 分~48 時間反応させることにより、目的の化合物 (V) を得ることができる。

酸としては、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化第二スズ、四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化第二鉄等が例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリ

コール、トリエチレングリコール、グリム、ジグリム、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等が例示される。

工程 3



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} はそれぞれ前記と同意義を表す)

化合物(V)の還元的アミノ化反応により、目的の化合物(I)が製造できる。芳香族アルデヒドの還元的アミノ化反応にはいくつかの方法が知られ(第4版実験化学講座、丸善1990年、第20巻、300頁参照)、応用が可能である。例えば、化合物(V)を不活性溶媒中、1当量から大過剰のアミン(VI)と混合し、必要なら適当な酸または塩類を加え、1当量から過剰の還元剤、より好ましくは水素化トリアセトキシホウ素の存在下、 -50°C ~用いた溶媒の沸点間の温度で5分~48時間反応させることにより、目的の化合物(I)を得ることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等も同様に用いることが可能である。

酸としては、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が例示される。

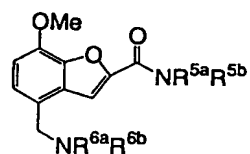
塩類としては、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム、硫化アンモニウム等が例示される。

不活性溶媒としては、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が例示される。

化合物(I)の代表例の構造を第1表に示す。なお、表中、Me、Et、Pr、

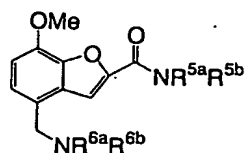
i P r、B uおよびB nは、それぞれメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびベンジルを表す。

第1表 (1)



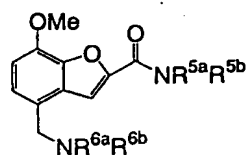
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

第1表(2)



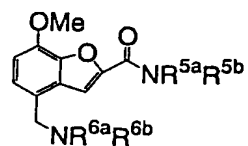
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

第1表 (3)



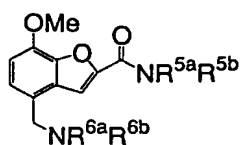
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51	-Bn	
52	-Bn	
53	-Bn	
54	-Bn	
55	-Bn	
56	-Bn	
57	-Bn	
58	-Bn	
59	-Bn	
60	-Bn	

第1表 (4)



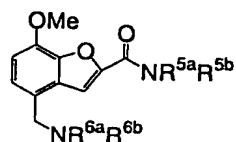
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
61	-Bn	
62	-Bn	
63	-Bn	
64	-Bn	
65	-Bn	
66	-Bn	
67	-Bn	
68	-Bn	
69	-Bn	
70	-Bn	
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		

第1表 (5)



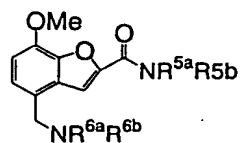
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		

第1表(6)



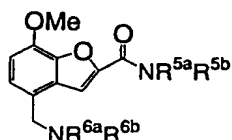
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
101		H -NMe
102		H -NEt
103		H -NPr
104		H -NiPr
105		H -NBu
106		H -N-cyclopentyl
107		H -N-cyclohexyl
108		H -NBn
109		
110		
111		H -NMe
112		H -NEt
113		H -NPr
114		H -NiPr
115		H -NBu
116		H -N-cyclopentyl
117		H -N-cyclohexyl
118		H -NBn
119		
120		

第1表 (7)



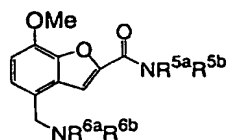
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
121		H
122		-NMe
123		-NEt
124		-NPr
125		-NiPr
126		-NBu
127		-N-cyclopropyl
128		-N-cyclobutyl
129		-N-cyclopentyl
130		-N-cyclohexyl
131		-N-cycloheptyl
132		-N-cyclooctyl
133		-N-2-methyl-2-cyclohexyl
134		-N-Bn
135		-N-piperidine
136		-N-morpholine
137		-N-pyrrolidine
138		-N-2-methyl-2-pyrrolidine
139		-NH-CH₂-CH₂-Ph
140		-NH-CH₂-CH₂-CH₂-Ph

第1表(8)



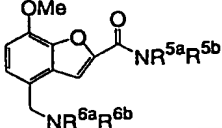
化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		

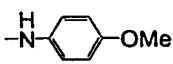

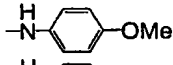

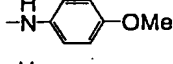
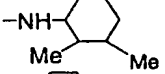
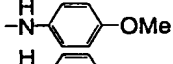
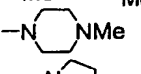
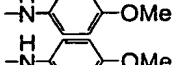
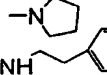
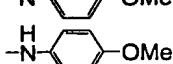
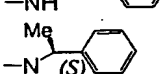
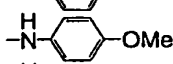
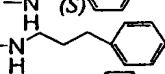
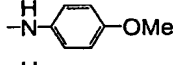
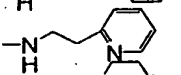
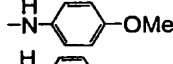
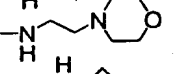
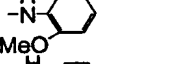
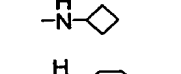
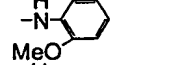



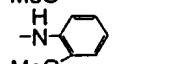
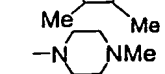
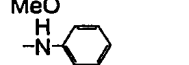
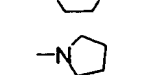
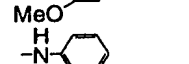
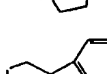

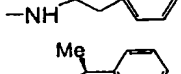
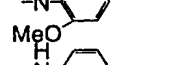
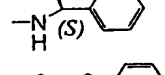
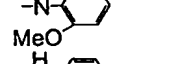
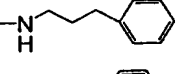
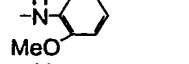
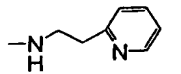
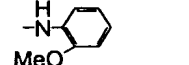
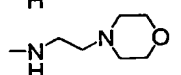
第1表(9)



化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
161		
162		
163		
164		
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		

第1表 (10)



化合物番号	NR ^{5a} R ^{5b}	NR ^{6a} R ^{6b}
181		
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

次に、代表的な化合物（I）の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例 1： 組み換えヒト PDE IVA 酵素阻害試験

ヒトホスホジエステラーゼ cDNA (HSPDE4A) は、精巢より単離した。予想されるアミノ酸配列は、Bolger, G. ら [*Mol. Cell. Biol.* 13, 6558-6571 (1993)] の報告した配列 (HSPD4A5) から N 末端側が、223 アミノ酸削除されたものである。この組み換えタンパク質を大腸菌発現プラスミドを用いて発現、精製した。PDE 活性は、Kincaid, R., L. および Manganiello, V., C. の方法 [*Method. Enzymol.* 159, 457-470 (1988)] に従い、次の二段階過程により測定した。基質には [^3H]cAMP (最終濃度 1 $\mu\text{mol/L}$) を用い、反応は、N,N-ビス (2-ヒドロキシエチル) -2-アミノエタンスルホン酸 (50 mmol/L, pH 7.2)、 MgCl_2 (1 mmol/L) および Soybean trypsin inhibitor (0.1 mg/mL) を含む標準混合液中で行った。反応は酵素の添加により開始し、30℃で 10~30 分間インキュベーションした。塩酸により反応を停止し、生成した 5'-AMP を 5'-ヌクレオチダーゼによって完全に分解した。DEAE-Sephadex A-25 でクロマトグラフィーを行い、溶出した [^3H] アデノシンをシンチレーションカウンターでカウントした。薬物は DMSO に溶解して (濃度 1.7%) 添加した。

本試験において、本件化合物は 10 $\mu\text{mol/L}$ において 50%以上の酵素阻害活性を示した。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を単独あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等がある。

経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。腸内投与のための製剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸等の担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化化合物そのものまたは受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ活性化化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体等を用いて調製する。具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダー等の製剤が可能である。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は、

投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常、経口の場合、成人一人当たり0.01mg～1g、好ましくは1～500mgを一日一回または数回に分けて投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人当たり0.001～100mg、好ましくは0.01～10mgを一日一回または数回に分けて投与する。しかしながら、これら投与量に関しては前述の種々の条件により変動する。

以下に、本発明の実施例および参考例を示す。

発明を実施するための最良の形態

実施例1： N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-ホルミルノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド（化合物1）

原料化合物である7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸（5.0g）をジクロロメタン（75ml）に溶解し、塩化オキサリル（3.4ml）を加え、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮して得た残渣を乾燥した後、ジクロロメタン（75ml）に溶解し、トリエチルアミン（5.44ml）、シクロヘキシルアミン（3.57ml）を加え室温で1時間攪拌した。シリカゲル（3g）を加えて3時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物a（6.51g，92%）を白色固体として得た。

NMR (CDCl₃, δ , ppm); 1.17-1.44(m, 6H), 1.69-1.81(m, 4H), 2.01-2.05(m, 1H), 4.02(s, 3H), 6.59(m, 1H), 6.90(dd, J=1.5, 8Hz, 1H), 7.20(t, J=8Hz, 1H), 7.25(dd, J=1, 8Hz, 1H), 7.45(s, 1H).

MASS (m/z); 273 (M⁺)

化合物1a（200mg）をジクロロメタン（5ml）に溶解し、ジクロロメチルメチルエーテル（132 μ l）および四塩化チタン（241 μ l）を加え、室温で5時間攪拌した。硫酸ナトリウムの水和物を加えた後、ショートカラムで濾過し濾液を濃縮してN-シクロヘキシル-4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド（化合物1b）（219mg）を白色固体として得た。

NMR (CDCl₃, δ , ppm); 1.22-1.46(m, 6H), 1.65-1.81(m, 4H), 2.02-2.07(m, 1H), 4.12(s, 3H), 6.54(m, 1H), 7.01(d, J=8Hz, 1H), 7.74(d, J=8Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 10.07(s,

1H).

MASS (m/z); 301 (M⁺)

得られた化合物 1 b (110mg) をジクロロメタン (15ml) に溶解し、モルホリン (64 μ l)、酢酸 (10 μ l)、水素化トリアセトキシホウ素 (232mg) を加え室温で 24 時間攪拌した。1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加えた後、有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して化合物 1 (85mg, 63%) を白色固体として得た。

NMR (CDCl₃, δ , ppm); 1.23-1.46(m, 6H), 1.65-1.81(m, 4H), 2.02-2.09(m, 1H), 2.41-2.44(m, 4H), 3.65(s, 2H), 3.66-3.72(m, 4H), 4.01(s, 3H), 6.55(m, 1H), 6.81(d, J=8 Hz, 1H), 7.09(d, J=8Hz, 1H), 7.69(s, 1H).

MASS (m/z); 372 (M⁺)

実施例 2 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-メチルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 2)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b およびメチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.14

実施例 3 : 4-エチルアミノメチル-N-シクロヘキシル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.20

実施例 4 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-プロピルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 4)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および n-プロピルアミンを用いて化合物 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例 5 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(2-プロピルアミノメ

チル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物5)

実施例1と同様の方法により、化合物1bおよび2-プロピルアミンを用いて化合物5を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例6 : 4-ブチルアミノメチル-N-シクロヘキシル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物6)

実施例1と同様の方法により、化合物1bおよびn-ブチルアミンを用いて化合物6を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例7 : N-シクロヘキシル-4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物7)

実施例1と同様の方法により、化合物1bおよびシクロブチルアミンを用いて化合物7を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例8 : N-シクロヘキシル-4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物8)

実施例1と同様の方法により、化合物1bおよびシクロペンチルアミンを用いて化合物8を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例9 : N-シクロヘキシル-4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物9)

実施例1と同様の方法により、化合物1bおよびシクロヘキシルアミンを用いて化合物9を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.45

実施例10 : N-シクロヘキシル-4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物10)

実施例1と同様の方法により、化合物1bおよびシクロオクチルアミンを用い

て化合物 10 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 11 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(2,3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 11)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 2,3-ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 11 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 12 : 4-ベンジルアミノメチル-N-シクロヘキシル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 12)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 12 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.63

実施例 13 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-ピペリジノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 13)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b およびピペリジンを用いて化合物 13 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.57

実施例 14 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 14)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b およびピロリジンを用いて化合物 14 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 15 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(4-メチルピペラジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 15)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 1-メチルピペラジンをを用いて化合物 15 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 16 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(2-フェニルエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 16)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 16 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.51

実施例 17 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 17)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 1-(S)-フェネチルアミンを用いて化合物 17 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.57

実施例 18 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 18)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 18 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.54

実施例 19 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 19)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 2-(2-ピリジル)アミンを用いて化合物 19 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 20 : N-シクロヘキシル-7-メトキシ-4-(2-モルホリノエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 20)

実施例 1 と同様の方法により、化合物 1 b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 20 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例 21 : 4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 21)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、3-フェニルプロピルアミンと反応して7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物 2 1 a)、さらにホルミル化して7-メトキシ-4-ホルミル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物 2 1 b)を得た後、シクロブチルアミンと反応して化合物 2 1 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.25

実施例 2 2 : 4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物 2 2)

実施例 2 1 と同様の方法により、化合物 2 1 b およびシクロオクチルアミンを用いて化合物(化合物 2 2)を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 2 3 : 4-(2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)-7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物 2 3)

実施例 2 1 と同様の方法により、化合物 2 1 b および 2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 2 3 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 2 4 : 7-メトキシ-4-(4-メチルピペラジニルメチル)-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物 2 4)

実施例 2 1 と同様の方法により、化合物 2 1 b および 1-メチルピペラジンをを用いて化合物 2 4 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 2 5 : 7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(化合物 2 5)

実施例 2 1 と同様の方法により、化合物 2 1 b およびピロリジンをを用いて化合物 2 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.19

実施例 26 : 7-メトキシ-4-(2-フェニルエチルアミノメチル)-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 26)

実施例 21 と同様の方法により、化合物 21 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 26 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 27 : 7-メトキシ-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル]-N-(3-フェニルプロピル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 27)

実施例 21 と同様の方法により、化合物 21 b および 1-(S)-フェネチルアミンを用いて化合物 27 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.61

実施例 28 : 7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 28)

実施例 21 と同様の方法により、化合物 21 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 28 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.53

実施例 29 : N-(3-フェニルプロピル)-7-メトキシ-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 29)

実施例 21 と同様の方法により、化合物 21 b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 29 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.42

実施例 30 : 7-メトキシ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(2-モルホリノエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 30)

実施例 21 と同様の方法により、化合物 21 b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 30 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.39

実施例 3 1 : 7-メトキシ-4-メチルアミノメチル-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、アニリンと反応してN-フェニル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 1 a)、さらにホルミル化してN-フェニル-4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 1 b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して、化合物 3 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.18

実施例 3 2 : 4-エチルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 2)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 3 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 3 3 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-プロピルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 3)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびn-プロピルアミンを用いて化合物 3 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 3 4 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-(2-プロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 4)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b および2-プロピルアミンを用いて化合物 3 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例 3 5 : 4-ブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 5)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 3 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.44

実施例 3 6 : 4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 6)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびシクロブチルアミンを用いて化合物 3 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 3 7 : 4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 7)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 3 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.44

実施例 3 8 : 4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 8)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 3 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 3 9 : 4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 3 9)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびシクロオクチルアミンを用いて化合物 3 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 4 0 : 7-メトキシ-4-(2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 4 0)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b および 2, 3-ジメチルシクロアミンを用いて化合物 4 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.41

実施例 4 1 : 4-ベンジルアミノメチル-7-メトキシ-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 4 1)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 4 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.64

実施例 4 2 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-ピペリジノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 4 2)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびピペリジンを用いて化合物 4 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.61

実施例 4 3 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-モルホリノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド・1 塩酸塩 (化合物 4 3)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびモルホリンを用いて化合物 4 3 を無色結晶として得た。

NMR (DMSO, δ , ppm); 2.85-2.95(m, 2H), 3.30-3.35(m, 2H), 3.90-3.95(m, 2H), 4.08(s, 3H), 4.26-4.38(m, 4H), 7.06(d, J=8.0Hz, 1H), 7.21(d, J=7.6Hz, 1H), 7.41(t-like, J=8.0, 7.6Hz, 2H), 7.71(d, J=7.5, Hz, 2H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H).

MASS (m/z); 366(M⁺)

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.39

C₂₁H₂₃N₂O₄Cl · 1.2H₂O として

(Calc., %) C59.42, H6.03, N6.60

(Found, %) C59.44, H6.13, N6.42.

実施例 4 4 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 4 4)

実施例 3 1 と同様の方法により、化合物 3 1 b およびピロリジンを用いて化合物 4 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.14

実施例 45 : 7-メトキシ-4-(4-メチルピペラジニルメチル)-N-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 45)

実施例 31 と同様の方法により、化合物 31b および 1-メチルピペラジンを
用いて化合物 45 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.61

実施例 46 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-(2-フェニルエチルアミノ
メチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 46)

実施例 31 と同様の方法により、化合物 31b および 2-フェネチルアミンを
用いて化合物 46 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.57

実施例 47 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-[1-(S)-フェニルエチ
ルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 47)

実施例 31 と同様の方法により、化合物 31b および 1-(S)-フェネチル
アミンを用いて化合物 47 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.69

実施例 48 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-(3-フェニルプロピルアミ
ノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 48)

実施例 31 と同様の方法により、化合物 31b および 3-フェニルプロピルア
ミンを用いて化合物 48 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.63

実施例 49 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-[2-(2-ピリジル)エチ
ルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 49)

実施例 31 と同様の方法により、化合物 31b および 2-(2-ピリジル)-
エチルアミンを用いて化合物 49 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.35

実施例 50 : 7-メトキシ-N-フェニル-4-(2-モルホリノエチルアミ

ノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 50)

実施例 31 と同様の方法により、化合物 31b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 50 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.44

実施例 51 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-メチルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 51)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、ベンジルアミンと反応してN-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 51a)、さらにホルミル化してN-ベンジル-4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 51b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 51 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.15

実施例 52 : 4-エチルアミノメチル-N-ベンジル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 52)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 52 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例 53 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-プロピルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 53)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51b およびn-プロピルアミンを用いて化合物 53 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.37

実施例 54 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-(2-プロピルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 54)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51b および2-プロピルアミンを用いて化合物 54 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.35

実施例 55 : N-ベンジル-4-ブチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 55)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 55 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 56 : N-ベンジル-4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 56)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51 b およびシクロブチルアミンを用いて化合物 56 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 57 : N-ベンジル-4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 57)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 57 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 58 : N-ベンジル-4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 58)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 58 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 59 : N-ベンジル-4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 59)

実施例 51 と同様の方法により、化合物 51 b およびシクロオクチルアミンを用いて化合物 59 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 60 : N-ベンジル-4-(2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミノメ

チル) - 7 - メトキシベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 0)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 2, 3 - ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 6 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 6 1 : N - ベンジル - 4 - ベンジルアミノメチル - 7 - メトキシベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 1)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 6 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.59

実施例 6 2 : N - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 - ピペリジノメチルベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 2)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b およびピペリジンを用いて化合物 6 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 6 3 : N - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノメチルベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 3)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b およびモルホリノを用いて化合物 6 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.79

実施例 6 4 : N - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 - (1 - ピロリジニルメチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 4)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b およびピロリジンを用いて化合物 6 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例 6 5 : N - ベンジル - 7 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジニルアミノメチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 6 5)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 1 - メチルピペラジンを

用いて化合物 6 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 6 6 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-(2-フェニルエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 6 6)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 6 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.54

実施例 6 7 : N-ベンジル-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル]-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 6 7)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 1-(S)-フェネチルアミンを用いて化合物 6 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.66

実施例 6 8 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 6 8)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 6 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.46

実施例 6 9 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 6 9)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 6 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.37

実施例 7 0 : N-ベンジル-7-メトキシ-4-(2-モルホリノエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩 (化合物 7 0)

実施例 5 1 と同様の方法により、化合物 5 1 b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 7 0 を無色結晶として得た。

NMR (DMSO, δ , ppm); 3.12-3.18(m, 2H), 3.41-3.51(m, 8H), 3.75-3.83(m, 2H), 4.0

0(s, 3H), 4.43(br.s, 2H), 4.48(d, J=6.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.24-7.34(m, 5H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 9.32-9.36(m, 1H), 9.50(br., 1H), 11.2(br., 1H).

MASS (m/z); 432(M⁺)

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

C₂₄H₃₁N₃O₄Cl₂ · 0.3H₂O として

(Calc.,%) C57.44, H6.35, N8.37

(Found, %) C57.50, H6.46, N8.20.

実施例 7 1 : N-シクロブチル-7-メトキシ-4-メチルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、シクロブチルアミンと反応してN-シクロブチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 1 a)、さらにホルミル化してN-シクロブチル-4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 1 b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 7 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.14

実施例 7 2 : N-シクロブチル-4-エチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 2)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 7 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 7 3 : N-シクロブチル-7-メトキシ-4-プロピルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 3)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびn-プロピルアミンを用いて化合物 7 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 7 4 : N-シクロブチル-7-メトキシ-4-(2-プロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 4)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b および 2-プロピルアミンを用いて化合物 7 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 7 5 : 4-ブチルアミノメチル-N-シクロブチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 5)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 7 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 7 6 : N-シクロブチル-4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 6)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 7 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.36

実施例 7 7 : N-シクロブチル-4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 7)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 7 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.42

実施例 7 8 : 4-ベンジルアミノメチル-N-シクロブチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 8)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 7 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.53

実施例 7 9 : N-シクロブチル-7-メトキシ-4-ピペリジノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 7 9)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびピペリジンを用いて化合物 7 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 8 0 : N-シクロブチル-7-メトキシ-4-モルホリノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 0)

実施例 7 1 と同様の方法により、化合物 7 1 b およびモルホリンを用いて化合物 8 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.75

実施例 8 1 : N-シクロペンチル-7-メトキシ-4-メチルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、シクロペンチルアミンと反応してN-シクロペンチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 1 a)、さらにホルミル化してN-シクロペンチル-4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 1 b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 8 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例 8 2 : N-シクロペンチル-4-エチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 2)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 8 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 8 3 : N-シクロペンチル-7-メトキシ-4-プロピルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 3)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびn-プロピルアミンを用いて化合物 8 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.39

実施例 8 4 : N-シクロペンチル-7-メトキシ-4-(2-プロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 4)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b および 2-プロピルアミンを用いて化合物 8 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 8 5 : 4-ブチルアミノメチル-N-シクロペンチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 5)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 8 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 8 6 : N-シクロペンチル-4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 6)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 8 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.39

実施例 8 7 : 7-メトキシ-4-シクロヘキシルアミノメチル-N-シクロペンチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 7)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 8 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.42

実施例 8 8 : 4-ベンジルアミノメチル-N-シクロペンチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 8)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 8 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 8 9 : N-シクロペンチル-7-メトキシ-4-ピペリジノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 8 9)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびピペリジンを用いて化合物 8 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 9 0 : N-シクロペンチル-7-メトキシ-4-モルホリノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 9 0)

実施例 8 1 と同様の方法により、化合物 8 1 b およびモルホリンを用いて化合物 9 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.77

実施例 9 1 : 7-メトキシ-4-メチルアミノメチル-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン (化合物 9 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、ピロリジンと反応して7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン (化合物 9 1 a)、さらにホルミル化して4-ホルミル-7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン (化合物 9 1 b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 9 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.11

実施例 9 2 : 4-エチルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン (化合物 9 2)

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 9 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.19

実施例 9 3 : 7-メトキシ-4-プロピルアミノメチル-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン (化合物 9 3)

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびn-プロピルアミンを用いて化合物 9 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 9 4 : 7-メトキシ-4-(2-プロピルアミノメチル)-2-ピロリ

ジニルカルボニルベンゾフラン（化合物 9 4）

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b および 2-プロピルアミンを用いて化合物 9 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 9 5 : 4-ブチルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン（化合物 9 5）

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 9 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例 9 6 : 4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン（化合物 9 6）

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 9 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 9 7 : 4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン（化合物 9 7）

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 9 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例 9 8 : 4-ベンジルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン（化合物 9 8）

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 9 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.61

実施例 9 9 : 7-メトキシ-4-ピペリジノメチル-2-ピロリジニルカルボニルベンゾフラン（化合物 9 9）

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびピペリジンを用いて化合

物 9 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.55

実施例 1 0 0 : 7-メトキシ-2-ピロリジニルカルボニル-4-ホルホルノ
メチルベンゾフラン (化合物 1 0 0)

実施例 9 1 と同様の方法により、化合物 9 1 b およびホルホルンを用いて化合物 1 0 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.58

実施例 1 0 1 : 7-メトキシ-4-メチルアミノメチル-2-ピペリジノカル
ボニルベンゾフラン (化合物 1 0 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、ピロリジンと反応して7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 0 1 a)、さらにホルミル化して4-ホルミル-7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 0 1 b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 1 0 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.14

実施例 1 0 2 : 4-エチルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピペリジノカル
ボニルベンゾフラン (化合物 1 0 2)

実施例 1 0 1 と同様の方法により、化合物 1 0 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 1 0 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例 1 0 3 : 7-メトキシ-4-プロピルアミノメチル-2-ピペリジノカル
ボニルベンゾフラン (化合物 1 0 3)

実施例 1 0 1 と同様の方法により、化合物 1 0 1 b および n-プロピルアミンを用いて化合物 1 0 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例 1 0 4 : 7-メトキシ-4-(2-プロピルアミノメチル)-2-ピペ
リジノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 0 4)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b および 2-プロピルアミンを用いて化合物 104 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.22

実施例 105 : 4-ブチルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニルベンゾフラン (化合物 105)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b および n-ブチルアミンを用いて化合物 105 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.22

実施例 106 : 4-シクロペンチルアミノメチル-2-ピペリジノカルボニル-7-メトキシベンゾフラン (化合物 106)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 106 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 107 : 4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニルベンゾフラン (化合物 107)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 107 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 108 : 4-ベンジルアミノメチル-7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニルベンゾフラン (化合物 108)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b およびベンジルアミンを用いて化合物 108 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 109 : 7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニル-4-ピペリジノメチルベンゾフラン (化合物 109)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b およびピペリジンを用いて化合物 109 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.47

実施例 110 : 7-メトキシ-2-ピペリジノカルボニル-4-モルホリノメチルベンゾフラン (化合物 110)

実施例 101 と同様の方法により、化合物 101b およびモルホリンを用いて化合物 110 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.67

実施例 111 : 7-メトキシ-4-メチルアミノメチル-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 111)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、モルホリンと反応して7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 111a)、さらにホルミル化して4-ホルミル-7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 111b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 111 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例 112 : 4-エチルアミノメチル-7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 112)

実施例 111 と同様の方法により、化合物 111b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 112 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.20

実施例 113 : 7-メトキシ-4-プロピルアミノメチル-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 113)

実施例 111 と同様の方法により、化合物 111b およびn-プロピルアミンを用いて化合物 113 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.25

実施例 114 : 7-メトキシ-4-(2-プロピル)アミノメチル-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 114)

実施例 111 と同様の方法により、化合物 111b および2-プロピルアミン

を用いて化合物 1 1 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 1 1 5 : 4-ブチルアミノメチルー7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 1 5)

実施例 1 1 1 と同様の方法により、化合物 1 1 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 1 1 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 1 1 6 : 4-シクロペンチルアミノメチルー7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 1 6)

実施例 1 1 1 と同様の方法により、化合物 1 1 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 1 1 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 1 1 7 : 4-シクロヘキシルアミノメチルー7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン・1 塩酸塩 (化合物 1 1 7)

実施例 1 1 1 と同様の方法により、化合物 1 1 1 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 1 1 7 を無色結晶として得た。

NMR (DMSO, δ , ppm); 1.08-1.64(m, 6H), 1.76-1.81(m, 2H), 2.13-2.17(m, 2H), 3.00-3.09(m, 1H), 3.66-3.74(m, 8H), 3.98(s, 3H), 4.36(br., 2H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 9.08(br.s, 1H).

MASS (m/z); 372(M⁺)

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.35

C₂₁H₂₉N₂O₄Cl · 0.6H₂O として

(Calc., %) C60.09, H7.25, N6.67

(Found, %) C60.06, H7.49, N6.46.

実施例 1 1 8 : 4-ベンジルアミノメチルー7-メトキシ-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 1 8)

実施例 1 1 1 と同様の方法により、化合物 1 1 1 b およびベンジルアミンを用

いて化合物 1 1 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 1 1 9 : 7-メトキシ-4-ピペリジノメチル-2-モルホリノカルボニルベンゾフラン (化合物 1 1 9)

実施例 1 1 1 と同様の方法により、化合物 1 1 1 b およびピペリジンを用いて化合物 1 1 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.46

実施例 1 2 0 : 7-メトキシ-2-モルホリノカルボニル-4-モルホリノメチルベンゾフラン (化合物 1 2 0)

実施例 1 1 1 と同様の方法により、化合物 1 1 1 b およびモルホリンを用いて化合物 1 2 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.69

実施例 1 2 1 : 4-メチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、2-フェネチルアミンと反応して7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 1 a)、さらにホルミル化して4-ホルミル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 1 b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 1 2 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.14

実施例 1 2 2 : 4-エチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 2)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 1 2 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 1 2 3 : 7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-プロピルア

ミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 3)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および n-プロピルアミンを用いて化合物 1 2 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 1 2 4 : 7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-(2-プロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 4)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 2-プロピルアミンを用いて化合物 1 2 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例 1 2 5 : 4-ブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 5)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 1 2 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.37

実施例 1 2 6 : 4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 6)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびシクロブチルアミンを用いて化合物 1 2 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例 1 2 7 : 4-シクロペンチルアミノメチル-N-(2-フェニルエチル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 7)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 1 2 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.37

実施例 1 2 8 : 4-シクロヘキシルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 8)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびシクロヘキシルアミ

ンを用いて化合物 1 2 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.63

実施例 1 2 9 : 4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 2 9)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびシクロオクチルアミンを用いて化合物 1 2 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例 1 3 0 : 7-メトキシ-4-(2,3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 3 0)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 2,3-ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 1 3 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.38

実施例 1 3 1 : 4-ベンジルミノメチル-7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 3 1)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 1 3 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.64

実施例 1 3 2 : N-(2-フェニルエチル)-7-メトキシ-4-ピペリジノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 3 2)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびピペリジンを用いて化合物 1 3 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.60

実施例 1 3 3 : 7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-モルホリノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 3 3)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびモルホリンを用いて化合物 1 3 3 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.83

実施例 1 3 4 : N- (2-フェニルエチル) - 7-メトキシ- 4- (1-ピロリジニルメチル) ベンゾフラン- 2-カルボキサミド (化合物 1 3 4)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b およびピロリジンを用いて化合物 1 3 4 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 1 3 5 : 4- (4-メチルピペラジニルメチル) - 7-メトキシ-N- (2-フェニルエチル) ベンゾフラン- 2-カルボキサミド (化合物 1 3 5)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 1-メチルピペラジンをを用いて化合物 1 3 5 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 1 3 6 : 7-メトキシ-N- (2-フェニルエチル) - 4- (2-フェニルエチルアミノメチル) ベンゾフラン- 2-カルボキサミド (化合物 1 3 6)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 1 3 6 を無色結晶として得た。

NMR (DMSO, δ , ppm); 2.87(t, J=8.0Hz, 2H), 2.97-3.01(m, 2H), 3.19-3.24(m, 2H), 3.52(dt, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 4.39(br.s, 2H), 7.14-7.37(m, 11H), 7.49(d, J=8.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.81-8.85(m, 1H), 9.92(br.s, 1H).

MASS (m/z); 429(M+1)

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

C₂₇H₂₉N₂O₃Cl として

(Calc., %) C69.74, H6.28, N6.02

(Found, %) C69.95, H6.26, N5.83.

実施例 1 3 7 : 7-メトキシ-N- (2-フェニルエチル) - 4- [1- (S) -フェニルエチルアミノメチル] ベンゾフラン- 2-カルボキサミド (化合物 1 3 7)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 1- (S) -フェネ

チルアミンを用いて化合物 1 3 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.54

実施例 1 3 8 : 7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 3 8)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 1 3 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.46

実施例 1 3 9 : 7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 3 9)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 1 3 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 1 4 0 : 7-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-(2-モルホリノエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 0)

実施例 1 2 1 と同様の方法により、化合物 1 2 1 b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 1 4 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 1 4 1 : 4-メチルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 1)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、1-(S)-フェネチルアミンと反応して7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 1 a)、さらにホルミル化して4-ホルミル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 1

b) を得た後、メチルアミン・1 塩酸塩と反応して化合物 1 4 1 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.11

実施例 1 4 2 : 4-エチルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 2)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびエチルアミン・1 塩酸塩を用いて化合物 1 4 2 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.17

実施例 1 4 3 : 7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]-4-プロピルアミノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 3)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および n-プロピルアミンを用いて化合物 1 4 3 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例 1 4 4 : 7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]-4-(2-プロピルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 4)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 2-プロピルアミンを用いて化合物 1 4 4 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 1 4 5 : 4-ブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 5)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および n-ブチルアミンを用いて化合物 1 4 5 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 1 4 6 : 4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 6)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびシクロブチルアミン

を用いて化合物 1 4 6 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 1 4 7 : 4-シクロペンチルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 7)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびシクロペンチルアミンを用いて化合物 1 4 7 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.43

実施例 1 4 8 : 4-シクロヘキシルアミノメチル-N-[1-(S)-フェニルエチル]-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 8)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびシクロヘキシルアミンを用いて化合物 1 4 8 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.43

実施例 1 4 9 : 4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 4 9)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびシクロオクチルアミンを用いて化合物 1 4 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.26

実施例 1 5 0 : 7-メトキシ-4-(2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 0)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 1 5 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.38

実施例 1 5 1 : 4-ベンジルアミノメチル-7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 1)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびベンジルアミンを用いて化合物 1 5 1 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.54

実施例 1 5 2 : N- [1- (S)-フェニルエチル] -7-メトキシ-4-ピペリジノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 2)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびピペリジンを用いて化合物 1 5 2 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.57

実施例 1 5 3 : 7-メトキシ-N- [1- (S)-フェニルエチル] -4-モルホリノメチルベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 3)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびモルホリンを用いて化合物 1 5 3 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.68

実施例 1 5 4 : 7-メトキシ-N- [1- (S)-フェニルエチル] -4-(1-ピロリジニルメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 4)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b およびピロリジンを用いて化合物 1 5 4 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.15

実施例 1 5 5 : N- [1- (S)-フェニルエチル] -4-(4-メチルピペラジニルメチル) -7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 5)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 1-メチルピペラジンを用いて化合物 1 5 5 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 1 5 6 : 7-メトキシ-N- [1- (S)-フェニルエチル] -4-(2-フェニルエチルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 6)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 2-フェネチルアミ

ンを用いて化合物 1 5 6 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.42

実施例 1 5 7 : 7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 7)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 1-(S)-フェニルエチルアミンを用いて化合物 1 5 7 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.47

実施例 1 5 8 : 7-メトキシ-N-[1-(S)-フェニルエチル]-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 8)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 1 5 8 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.42

実施例 1 5 9 : N-[1-(S)-フェニルエチル]-7-メトキシ-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 5 9)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 1 5 9 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 1 6 0 : N-[1-(S)-フェニルエチル]-7-メトキシ-4-(2-モルホリノエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 6 0)

実施例 1 4 1 と同様の方法により、化合物 1 4 1 b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 1 6 0 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 1 6 1 : N-(4-クロロフェニル)-4-シクロブチルアミノメチル

－7－メトキシベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物161）

実施例1と同様の方法により、7－メトキシベンゾフラン－2－カルボン酸を原料化合物として、4－クロロアニリンと反応してN－（4－クロロフェニル）－7－メトキシベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物161a）、さらにホルミル化してN－（4－クロロフェニル）－4－ホルミル－7－メトキシベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物161b）を得た後、シクロブチルアミンと反応して化合物161を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例162： N－（4－クロロフェニル）－4－シクロオクチルアミノメチル－7－メトキシベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物162）

実施例161と同様の方法により、化合物161bおよびシクロオクチルアミンを用いて化合物162を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例163： N－（4－クロロフェニル）－7－メトキシ－4－（2，3－ジメチルシクロヘキシルアミノメチル）ベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物163）

実施例161と同様の方法により、化合物161bおよび2，3－ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物163を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例164： N－（4－クロロフェニル）－4－（4－メチルピペラジニルメチル）－7－メトキシベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物164）

実施例161と同様の方法により、化合物161bおよび1－メチルピペラジニアミンを用いて化合物164を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例165： N－（4－クロロフェニル）－7－メトキシ－4－（1－ピロリジニルメチル）ベンゾフラン－2－カルボキサミド（化合物165）

実施例161と同様の方法により、化合物161bおよびピロリジンを用いて

化合物 1 6 5 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.19

実施例 1 6 6 : N-(4-クロロフェニル)-7-メトキシ-4-(2-フェニルエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 6 6)

実施例 1 6 1 と同様の方法により、化合物 1 6 1 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 1 6 6 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.42

実施例 1 6 7 : N-(4-クロロフェニル)-7-メトキシ-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 6 7)

実施例 1 6 1 と同様の方法により、化合物 1 6 1 b および 1-(S)-フェネチルアミンを用いて化合物 1 6 7 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 1 6 8 : N-(4-クロロフェニル)-7-メトキシ-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 6 8)

実施例 1 6 1 と同様の方法により、化合物 1 6 1 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 1 6 8 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.56

実施例 1 6 9 : N-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 6 9)

実施例 1 6 1 と同様の方法により、化合物 1 6 1 b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 1 6 9 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.28

実施例 1 7 0 : N-(4-クロロフェニル)-7-メトキシ-4-(2-モルホリノエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 1 7 0)

実施例 161 と同様の方法により、化合物 161b および 2-モルホリノエチルを用いて化合物 170 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.25

実施例 171 : N-(4-*t*-ブチルフェニル)-4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 171)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、4-*t*-ブチルアニリンと反応して N-(4-*t*-ブチルフェニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 171a)、さらにホルミル化して N-(4-*t*-ブチルフェニル)-4-ホルミル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 171b) を得た後、シクロブチルアミンと反応して化合物 171 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.25

実施例 172 : N-(4-*t*-ブチルフェニル)-4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 172)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171b およびシクロオクチルアミンを用いて化合物 172 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

実施例 173 : N-(4-*t*-ブチルフェニル)-7-メトキシ-4-(2,3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 173)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171b および 2,3-ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 173 を無色結晶として得た。

Rf(CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.36

実施例 174 : N-(4-*t*-ブチルフェニル)-7-メトキシ-4-(4-メチルピペラジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 174)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171b および 1-メチルピペラジ

ンを用いて化合物 174 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.51

実施例 175 : N- (4- t-ブチルフェニル) -7-メトキシ-4- (1-ピロリジニルメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 175)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171 b およびピロリジンを用いて化合物 175 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 176 : N- (4- t-ブチルフェニル) -7-メトキシ-4- (2-フェニルエチルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 176)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 176 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 177 : N- (4- t-ブチルフェニル) -7-メトキシ-4- [1- (S)-フェニルエチルアミノメチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 177)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171 b および 1- (S)-フェネチルアミンを用いて化合物 177 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.64

実施例 178 : N- (4- t-ブチルフェニル) -7-メトキシ-4- (3-フェニルプロピルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 178)

実施例 171 と同様の方法により、化合物 171 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 178 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.61

実施例 179 : N- (4- t-ブチルフェニル) -7-メトキシ-4- [2- (2-ピリジル) エチルアミノメチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化

合物 1 7 9)

実施例 1 7 1 と同様の方法により、化合物 1 7 1 b および 2 - (2 - ピリジ
ル) エチルアミンを用いて化合物 1 7 9 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.39

実施例 1 8 0 : N - (4 - t - ブチルフェニル) - 7 - メトキシ - 4 - (2 -
モルホリノアミノメチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 8 0)

実施例 1 7 1 と同様の方法により、化合物 1 7 1 b および 2 - モルホリノエチ
ルアミンを用いて化合物 1 8 0 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.39

実施例 1 8 1 : 4 - シクロブチルアミノメチル - 7 - メトキシ - N - (4 - メ
トキシフェニル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 8 1)

実施例 1 と同様の方法により、7 - メトキシベンゾフラン - 2 - カルボン酸を
原料化合物として、p - アニシジンと反応して 7 - メトキシ - N - (4 - メトキ
シフェニル) - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 8 1 a)、さらに
ホルミル化して 4 - ホルミル - N - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メトキシベ
ンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 8 1 b) を得た後、シクロブチルア
ミンと反応して化合物 1 8 1 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.23

実施例 1 8 2 : 4 - シクロオクチルアミノメチル - 7 - メトキシ - N - (4 -
メトキシフェニル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 8 2)

実施例 1 8 1 と同様の方法により、化合物 1 8 1 b およびシクロオクチルアミ
ンを用いて化合物 1 8 2 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 1 8 3 : 7 - メトキシ - N - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (2, 3 -
ジメチルシクロヘキシルアミノメチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド
(化合物 1 8 3)

実施例 1 8 1 と同様の方法により、化合物 1 8 1 b および 2, 3 - ジメチルシ

クロヘキシルアミンを用いて化合物 183 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.34

実施例 184 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-(4-メチルピペラジニルメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 184)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181 b および 1-メチルピペラジンを用いて化合物 184 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.21

実施例 185 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-(1-ピロリジニルメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 185)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181 b およびピロリジンを用いて化合物 185 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.14

実施例 186 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-(2-フェニルエチルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 186)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 186 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.54

実施例 187 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 187)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181 b および 1-(S)-フェネチルアミンを用いて化合物 187 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.63

実施例 188 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 188)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 188 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.41

実施例 189 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 189)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 189 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.24

実施例 190 : 7-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-4-(2-モルホリノエチルアミノエチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 190)

実施例 181 と同様の方法により、化合物 181b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 190 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.24

実施例 191 : 4-シクロブチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 191)

実施例 1 と同様の方法により、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸を原料化合物として、o-アニシジンと反応して 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 191a)、さらにホルミル化して 4-ホルミル-N-(2-メトキシフェニル)-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 191b) を得た後、シクロブチルアミンと反応して化合物 191 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.24

実施例 192 : 4-シクロオクチルアミノメチル-7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 192)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191b およびシクロオクチルアミ

ンを用いて化合物 192 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.24

実施例 193 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-(2,3-ジメチルシクロヘキシルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 193)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 2,3-ジメチルシクロヘキシルアミンを用いて化合物 193 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.31

実施例 194 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-(4-メチルピペラジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 194)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 1-メチルピペラジンを用いて化合物 194 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.19

実施例 195 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 195)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および ピロリジンを用いて化合物 195 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.12

実施例 196 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-(2-フェニルエチルアミノメチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 196)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 2-フェネチルアミンを用いて化合物 196 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.50

実施例 197 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-[1-(S)-フェニルエチルアミノメチル]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 197)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 1-(S)-フェネチルアミンを用いて化合物 197 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.58

実施例 198 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-(3-フェニルプロピルアミノメチル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 198)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 3-フェニルプロピルアミンを用いて化合物 198 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.55

実施例 199 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-4-[2-(2-ピリジル)エチルアミノメチル] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 199)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 2-(2-ピリジル)エチルアミンを用いて化合物 199 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.29

実施例 200 : 7-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル) ベンゾフラン-4-(2-モルホリノエチルアミノエチル)-2-カルボキサミド (化合物 200)

実施例 191 と同様の方法により、化合物 191 b および 2-モルホリノエチルアミンを用いて化合物 200 を無色結晶として得た。

Rf (CHCl₃ : MeOH=9:1); 0.33

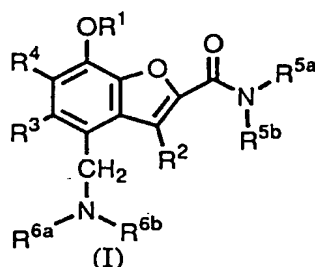
産業上の利用可能性

本発明は、ホスホジエステラーゼ (PDE) IV 阻害作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、鬱病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳血管障害等に起因する虚血再還流にともなう臓器障害、インシュリン抵抗性による糖尿病、創傷、エイズ等

の治療薬として有用なベンゾフラン誘導体を提供する。

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、 R^1 は、水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニルまたはシアノを表わし、 R^{5a} は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表わし、 R^{5b} は、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルを表わすか、 R^{5a} と R^{5b} が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わし、 R^{6a} および R^{6b} は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表わすか、 R^{6a} と R^{6b} が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす。)で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ C07D307/84, C07D405/12, A61K31/34, A61K31/535, A61K31/445, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/44 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁶ C07D307/84, C07D405/12, A61K31/34, A61K31/535, A61K31/445, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/44 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chem. Abstr., Vol. 64, No. 12, 6 June 1966 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 17518b, M. Descamps et al. 'The benzofuran series. ...' Chim. Therap. 1966(2), 87-97 (Fr).	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search February 16, 1998 (16. 02. 98)		Date of mailing of the international search report February 24, 1998 (24. 02. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁶ C07D307/84, C07D405/12, A61K31/34, A61K31/535, A61K31/445, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/44		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁶ C07D307/84, C07D405/12, A61K31/34, A61K31/535, A61K31/445, A61K31/40, A61K31/495, A61K31/44		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chem. Abstr., Vol. 64, No. 12, 6 June 1966 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 17518b, M. Descamps et al 'The benzofuran series. . . . ' Chim. Therap. 1966(2), 87-97 (Fr).	1
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16.02.98	国際調査報告の発送日 24.02.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 悟 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	